

Specifické problémy u dialyzovaných diabetiků v ambulantní praxi

S. Dusilová Sulková

Nefrologické oddělení Kliniky gerontologické a metabolické Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc., a Subkatedra nefrologie Katedry interních oborů Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

Souhrn: Přibližně 40 % pacientů v dialyzačním programu má diabetes mellitus (DM). Základní charakteristikou těchto pacientů jsou četné přidružené orgánové komplikace, zejména postižení srdce a cév. Tyto i jiné přidružené komplikace u dialyzovaných diabetiků mají modifikovaný patogenetický i klinický obraz a přispívají k horší prognóze. Časněji a významněji se manifestuje anémie, imunodeficit i malnutrice. Dialyzační léčení má shodná pravidla jako u nediabetiků. Ultrafiltrace je hůře tolerována a hemodynamická nestabilita nastává snáze než u nediabetiků. Z hlediska vyrovnaných koncentrací glukózy je výhodné použít dialyzační roztok s glukózou. Dávky inzulinu jsou nižší vzhledem k prodlouženému poločasu inzulinu. Je i určitý stupeň inzulinorezistence, který se však adekvátní dialýzou do značné míry upravuje. Pro dávkování inzulinu nejsou pevná doporučení, orientačně jsou dávky poloviční ve srovnání s dávkami při normální funkci ledvin. Posuzování kompenzace diabetu se opírá o glykovaný hemoglobin, někdy je doporučován i glykovaný albumin. Rozhodování o volbě způsobu terapie (perorální antidiabetika vs inzulinoterapie či kombinace) se řídí standardy diabetologické péče a součinnost diabetologa a dialyzačního lékaře je žádoucí. Individualizovaná, specificky sestavená a cílená intervence u dialyzovaných diabetiků může zpomalit progresi diabetických cévních změn, upravit kompenzaci diabetu a zlepšit kvalitu života.

Klíčová slova: diabetes mellitus – dialyzační program – ultrafiltrace – inzulin – glykovaný hemoglobin – glykovaný albumin – diabetická nefropatie

Specific issues of dialysed diabetics in outpatient practice

Summary: Approximately 40% of patients on dialysis have diabetes mellitus (DM). The basic characteristic of those patients are numerous associated organ complications, especially heart and artery diseases. These and other associated complications in dialysed diabetic patients have a modified pathogenetic and clinical picture and contribute to their poorer prognosis. Anaemia, immunodeficiency as well as malnutrition are manifested earlier and in a more significant manner. Dialysis therapy has the same rules for diabetic and non-diabetic patients. Tolerance to ultrafiltration is lower and haemodynamic instability is easier to provoke in diabetics than in non-diabetic patients. The use of a dialysis solution is beneficial from the point of view of glucose concentration balance. Insulin doses are lower as a result of extended insulin half-time. There is also a degree of insulin resistance, but it can be managed to a great extent by adequate dialysis. There are no fixed guidelines for insulin dosing; the doses roughly amount to half of the doses in patients with normal renal function. The assessment of diabetes compensation is based on glycated haemoglobin, and glycated albumin is also recommended in certain cases. Deciding on the therapy (oral antidiabetic drugs vs. insulin therapy or a combination of both) is based on diabetic care standards; cooperation between the diabetologist and the dialysis doctor is desirable. Customized, specifically designed and targeted intervention in diabetic patients may slow down the progression of diabetic vascular changes, improve diabetes compensation and the patients' quality of life.

Key words: diabetes mellitus – dialysis program – ultrafiltration – insulin – glycated haemoglobin – glycated albumin – diabetic nephropathy

Úvod

Vztah diabetes mellitus (DM) a poškození ledvin je dobře znám. Je smutnou skutečností, že v dlouhodobém průběhu bohužel u části diabetiků nastane nutnost náhrady funkce ledvin. Až 40 % pacientů s DM 1. typu dospěje do dialyzačně-transplantačního programu a více než 40 % pacientů v dialyzačním programu DM (většina

z nich jsou diabetici 2. typu, což plyne z výrazně vyšší prevalence 2. typu oproti 1. typu DM).

Zatímco v polovině 80. let 20. století představovaly nejčastější příčinu selhání ledvin glomerulonefritidy a intersticiální nefritidy, dnes je zastoupení DM jako primární příčiny selhání ledvin v porovnání obdobím

před 20 lety více než 2násobné a absolutní počet dialyzovaných diabetiků stoupl několikanásobně [1]. Tento trend je patrný ve všech ekonomicky rozvinutých zemích, včetně České republiky (data USRDS – www.usrds.org a data dialyzační statistiky České nefrologické společnosti – www.nefrol.cz). Vzhledem k závažnosti jsou v řadě studií analyzovány příčiny a hledány

možnosti řešení. Některé z nich budou rozvedeny v dalším textu.

Některé odlišnosti klinických komplikací u hemodialyzovaných diabetiků

Osud pacientů v dialyzačním programu je do velké míry dán kvalitou predialyzační péče, a toto nepochybně platí pro DM obzvláště zřetelně [2]. Základní charakteristikou diabetiků v dialyzačním programu jsou četné přidružené orgánové komplikace (zejména kardiovaskulární). Tato skutečnost není překvapivá, neboť v rámci makroangiopatie a mikroangiopatie nastává nejen poškození ledvin, ale i řady orgánů. Orgánové komplikace, přítomné již na počátku dialyzačního léčení, výrazně zhoršují další průběh léčby, tj. osud pacienta v dialyzačně-transplantačním programu. Až 80 % dialyzovaných diabetiků má koronární kalcifikace (oproti 13 % bez poškození ledvin) a meziroční zhoršení kalcifikačního skóre (detekováno metodou EBCT – electrom beam computed tomography) je u dialyzovaných diabetiků významně vyšší [3].

Nemalá část pacientů s DM vstupuje do dialyzačního programu s ischemickou chorobou končetin, a dokonce již i s jejími důsledky, tj. s amputací v různé lokalizaci. Další nepříznivou okolností jsou poruchy zraku. Důsledkem je mimo jiné nízká soběstačnost diabetiků v dialyzačním programu s nutností ošetrovatelské péče [4].

Chronické onemocnění ledvin jakékoliv geneze je provázáno sekundární poruchou fosfokalciového metabolismu a metabolismu vitamínu D, jejímž typickým projevem je sekundární hyperparatyreóza. U diabetiků je však tato metabolická kostní nemoc modifikována. Aktivita příštítných tělísek se zvyšuje významně méně než u ostatních primárních nefropatií, což sice snižuje počet pacientů s DM a nutností paratyreoidektomie, ale na druhou stranu se tak zvyšuje riziko vzniku tzv. adynamické formy kostní nemoci (relativní či absolutní hypoparatyreóza

se sníženým kostním obrátem). Nízký kostní obrát znamená predispozici k extraoseálnímu (a tudíž i cévnímu) kalcifikacím, zejména za podmínek pozitivní fosfátové a/nebo kalciové bilance. Nové studie poukazují na souvislost tzv. kalcifikačního skóre koronárních cév a srdečních chlopní s kalciovými vazacími fosfátů u dialyzovaných pacientů a u diabetiků je toto riziko ještě významně vyšší [5]. Role aktivního vitamínu D, jehož hladiny jsou při selhání ledvin sníženy, je pleiotropní a u diabetiků může deficit vitamínu D nadále zhoršovat sekreci inzulinu [6].

Při selhání ledvin jsou sníženy prakticky všechny imunitní funkce. Nejčastější vstupní branou pro bakteriemi u hemodialyzovaných pacientů je cévní přístup a nejčastější infekce jsou vyvolány grampozitivními kmeny. Průběh sepse je obzvláště kritický (relativní riziko úmrtí je až 50krát vyšší), přitom klasické projevy sepse nemusí být vyjádřeny (nižší teplota, méně nápadné celkové projevy). Pro diabetiky toto platí výrazně více.

Negativním prognostickým faktorem u dialyzovaných pacientů je malnutrice. Prostá malnutrice je u hemodialyzovaných pacientů častá, ale ještě častější je spojení malnutrice a zánětu (wasting syndrom). U diabetiků je i tato komplikace významně častější [7]. Sami doporučujeme především to, aby dialyzovaný diabetik jedl. Až v druhé řadě přistupujeme ke korekci, a to příjmu soli, kaloria a fosforu.

Poměrně častá a málo zvažovaná je diabetická gastroparéza u diabetiků, která může přispívat k nechutenství a malnutrici, ale i k variabilnímu a nekonstantnímu vstřebávání předepsaných léků, zejména při současné preskripci vazáčů fosfátů.

Renální anémie se vyskytuje u diabetiků v časnějších stádiích zhoršení funkce ledvin a stejně jako u nediabetiků přispívá k orgánovému poškození, zejména kardiovaskulárnímu. Terapie rekombinantním erythropoetinem má stejná pravidla a aplikují se i stejné dávky, avšak léčba by měla být zahá-

jena dříve. Akutní infarkt myokardu, retinopatie i neuropatie byly pozorovány významně častěji u diabetiků s nižší koncentrací hemoglobinu v krvi [8,9].

Hmotnostní přírůstky (retence tekutin) mezi hemodialýzami jsou u diabetiků obecně vyšší než u nediabetiků. Jako příčina se zvažuje hyperglykemie, resp. vyšší hyperosmolarita. Souběžně je obecně hůře tolerována ultrafiltrace během hemodialýzy, s vyšším výskytem hypotenzí či jiných projevů hemodynamické nestability, včetně intradialyzační a postdialyzační hypoperfuze vitálních orgánů (ischemie myokardu, cévní mozkové příhody, ortostatické hypotenze po dialýze, včetně pádů a jejich důsledků) [2]. Ultrafiltrační strategii u dialyzovaných diabetiků je tedy potřeba věnovat cílenou pozornost (volba ultrafiltrační rychlosti i celkového odstraňovaného množství tekutin). I při dobré toleranci procedury je vždy před odchodem pacienta z hemodialyzačního oddělení nutno zkontrolovat krevní tlak, puls a stav kognitivních funkcí, resp. orientaci.

Hemodialyzační roztok bez glukózy se v současné době u diabetiků (ale ani u nediabetiků) u nás prakticky nepoužívá, dialyzační roztok obsahuje 5,5 mmol/l glukózy. Tím je sníženo riziko intradialyzačních hypoglykemií, avšak není zcela zažehnáno riziko hypoglykemií po dialýze a velmi záleží na tom, jak je uzpůsobena farmakologická léčba (viz dále).

Poznámky k inzulinoterapii a k léčbě perorálními antidiabetiky

Ledviny mají významnou roli v metabolismu inzulinu. Renální clearance inzulinu je vyšší než glomerulární filtrace, neboť inzulin se nejen volně filtruje, ale je i vychytáván v peritubulární kapilární síti a ve tkáni ledvin je degradován [6]. Klinický význam má pokročilá porucha funkce ledvin s poklesem clearance kreatininu pod 0,5 ml/s, kdy se prodlužuje biologický poločas endogenního i exogenně

podaného inzulínu. Je všeobecně známo, že při selhání ledvin jsou potřebné dávky inzulínu nižší. Již méně je však v klinické praxi známo, že při selhání ledvin nastává určitá rezistence na účinek inzulínu, která je měnlivá. Pravděpodobně souvisí s akumulací „uremických toxinů“; snižuje se po dialýze a v období bezprostředně po hemodialýze je tedy pacient poněkud náchylnější k hypoglykemiím.

Pro dávkování inzulínu při selhání ledvin a náhradě funkce ledvin nejsou jednoznačné „guidelines“. Uvádí se, že při glomerulární filtraci mezi 0,16 a 1,0 ml/s se snižují dávky inzulínu, a to až přibližně o 25 %. Při terminálním selhání ledvin s glomerulární filtrací pod 0,16 ml/s jsou dávky sníženy na 50 %, avšak toto doporučení samotná literatura označuje jako pravidlo palce (rule of thumb) [10]. Po zahájení dialyzačního léčení se dávky inzulínu dále snižují (nastává určitá úprava periferní rezistence). Někteří autoři doporučují omezit/vynechat dlouhodobě působící inzulíny u hemodialyzovaných pacientů, jiní je naopak doporučují.

Ze sulfonfylmočovinových perorálních antidiabetik je podle literárních doporučení možno podávat glipizid (Minidiab) či gliguidon (Glurenorm), neboli ta, která se eliminují jinak než ledvinami. Všechny biguanidy jsou naprosto kontraindikovány. Thiazolidinediony se při selhání ledvin neakumulují, avšak větší klinické zkušenosti s nimi u hemodialyzovaných osob nemáme, stejně jako s non-sulfonfylureovými inzulínovými sekretagogy. Inhibitory α -glukozidázy mají několikanásobné zvýšení poločasu léku i metabolitů při selhání ledvin a zkušenosti v dialyzační nefrologii jsou velmi malé [10].

Rozhodování o způsobu terapie (perorální antidiabetika vs inzulino-terapie či kombinace) se řídí standardy diabetologické péče a součinnost diabetologa a dialyzačního lékaře je žádoucí.

Vliv selhání ledvin a dialýzy na kontrolu a kompenzaci DM

Nedostatečná kompenzace diabetu vede snáze k nejen převodnění, ale i k hyperkalemii. Hyperosmolární koma u dialyzovaných pacientů je výjimečné vzhledem k anurii; ketoacidóza však nastat může. K chronickým komplikacím přispívajícím k výkyvům glykemie patří refrakterní gastroparéza a malnutrice.

Jako indikátory kontroly diabetu při selhání ledvin jsou používány obvyklé ukazatele – glykovaný hemoglobin A_{1c} , případně glykovaný protein a glykovaný albumin [6].

Je zvažováno, že zkrácení životnosti erytrocytů při selhání ledvin může vést k nepřesné interpretaci hladin glykovaného hemoglobinu. Ze studií, která sledovala vztah glykemie (sledované 7krát denně) ke koncentraci HbA_{1c} , vyplynulo, že tento ukazatel byl nižší, než by indikovaly hladiny glykemie a autoři této studie doporučují využívat spíše glykovaný albumin. Jiné studie však považují HbA_{1c} za dostatečně spolehlivý (se závislostí na metodice stanovení, neboť hladina tohoto ukazatele může interferovat s karbamylovaným hemoglobinem při určitých metodikách stanovení) [11,12]. Cílové hodnoty jsou však udávány opatrně a nejednotně a pravděpodobně lze doporučit, aby na laboratorní rozmezí na jednotlivých pracovištích bylo shodné pro diabetiky i nediabetiky. Další možností je sledování koncentrací fruktosaminu. Pro přesnou interpretaci je třeba znát stav hydratace (hemodiluce před hemodialýzou, naopak aktuální hemokoncentrace při odběru bezprostředně po hemodialýze).

C-peptid je při selhání ledvin někdy zvýšený, aniž by přímo indikoval DM, a to zejména u anefrických pacientů (role ledvin v degradaci tohoto fragmentu inzulínu). Po aplikaci 50 g glukózy stoupá koncentrace C-peptidu u dialyzovaných non-diabetiků až 3–10krát, a to i přes normální koncentraci inzulínu nalačno, proto je

potřeba koncentrace tohoto markeru interpretovat v souvislostech.

Jak zlepšit prognózu dialyzovaných diabetiků?

Jak bylo uvedeno výše, prognózu DM pacientů léčených v hemodialyzačním programu ovlivňuje mimo jiné kompenzace diabetu v predialyzačním období. Proto i pro diabetiky s pokročilým onemocněním ledvin platí požadavek zajistit co nejvyrovnanější a co nejfyziologičtější koncentrace glykemie. Vzhledem k odlišnostem farmakokinetiky i farmakodynamiky to může být sice problematické, ale řešitelné. Pozdní indikace inzulino-terapie je jednoznačně považována za pochybení [13]. Již samotná nefrologická dispenzarizace diabetiků zlepšuje jejich prognózu v dialyzačním programu [14]. Řada latentních komplikací je řešena včas a je i možnost pečlivěji připravit cévní přístup, věnovat se problematice nutrice, anémie a renální osteopatie.

Mimořádně důležitá je i kompenzace krevního tlaku, a to ve všech stádiích diabetické nefropatie, včetně období náhrady funkce ledvin. Známým nepříznivým faktorem je kouření. Všechny tyto faktory jsou modifikovatelné, ovšem při dedikované a pečlivé každodenní odborné péči a komunikaci s pacientem a komunikaci mezioborové [15].

Stále se setkáváme s pozdním odesláním k nefrologické dispenzarizaci, dokonce natolik pozdním, že pacient přichází rovnou do dialyzačního programu („pacienti z ulice“). U části pacientů je v pozadí nespolupráce, odmítání léčby; jindy jsou to medicínské okolnosti (rychlá progresse do selhání ledvin), nicméně někdy je to i vážnoucí mezioborová koordinace. S problémem pozdního odeslání se potýkají prakticky všechny země. Německá analýza ukázala, že zatímco jednorocní mortalita pacientů odeslaných včas, tedy s prostorem pro přípravu pro dialýzu (založení cévního přístupu, korekce přidružených metabolických odchylek při selhání ledvin,

kompenzace krevního tlaku, úprava medikace s ohledem na renální eliminaci atd.), byla 5,3 %, mortalita pacientů odeslaných pozdě (tj. v době, kdy dialyzační léčení muselo být zahájeno buď ihned, nebo nejpozději do 17 týdnů) byla 34 %. Dokonce i v 2. roce dialyzačního léčení byl znatelný prognostický rozdíl [15].

Dialyzační technika v současné době umožňuje individualizovat celou řadu dialyzačních parametrů, včetně monitorování průběhu některých ukazatelů (dávka dialýzy, tepelná bilance, průběh ultrafiltrace, resp. její odezvy na změny intravaskulárního objemu). Čím více je dialyzační procedura uzpůsobena fyziologickým regulačním mechanismům pacienta, tím lépe je tolerována a tím je nižší riziko akutních i dlouhodobých komplikací. U diabetiků postupujeme v dialyzační léčbě identicky jako u ostatních, avšak sledování hemodynamické rovnováhy (tlak, pulz, intravaskulární objemový úbytek) by mělo být co nejčastější. Současná technická výbava našich středisek to bez problémů umožňuje.

Literatura posledních let přinesla některé optimisticky laděné výsledky a zkušenosti [16]. McMurray et al se věnovali individualizované, specificky sestavené a cílené intervenci u dialyzovaných diabetiků po dobu jednoho roku. Zaměřili se na monitorování glykemie, opakované edukace a na komplexní péči dedikovanou a vyškolenou osobou, včetně specifické péče o dolní končetiny. Dosáhli zastavení progresy diabetických změn na končetinách, snížení počtu amputací, snížení počtu hospitalizací, zlepšení funkce cévního přístupu pro hemodialýzu, lepší kompenzace diabetu (pokles glykovaného

hemoglobinu) a zlepšení kvality života. Uvádějí, že americká diabetická asociace (ADA) vřadila dialyzační centra do systému pracovišť poskytujících edukaci pro diabetiky [16,17]. Na našich hemodialyzačních pracovištích není běžně určena osoba, která by se cíleně věnovala diabetikům. Je k úvaze zkusit ve spolupráci s diabetologickými pracovišti analogický individualizovaný program péče o dialyzované diabetiky u nás rovněž zavést.

Podpořeno VZ MSM 0021620819 a VZ MSM 0021620914

Literatura

1. Jones CJ, Krolewski AS, Rogus J et al. Epidemic of end-stage renal disease in people with diabetes in the United States population: do we know the cause? *Kidney Int* 2005; 67: 1684–1691.
2. Akmal M. Hemodialysis in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(Suppl 1): S195–S199.
3. Mehotra R, Budoff M, Hokanson JE et al. Progression of coronary artery calcification in diabetics with and without chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 1258–1266.
4. Seghal AR. How can the poor outcomes for diabetic dialysis patients be improved? *Semin Dial* 2004; 17: 186–187.
5. Galassi A, Spiegel DM, Bellasi A et al. Accelerated vascular calcification and relative hypoparathyroidism in incident hemodialysis diabetic patients receiving calcium binders. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3215–3222.
6. Mak RHK. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial* 2000; 13: 4–8.
7. Cano N et al. Malnutrition in hemodialysis diabetic patients. Evaluation and prognostic influence. *Kidney Int* 2002; 62: 593–601.
8. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsamalandris C et al. The burden of anaemia in

type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1792–1797.

9. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S et al. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004; 66: 1131–1138.

10. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004; 17: 365–370.

11. Inaba M, Okuno S, Kumeda Y et al. Glycated albumin is better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 896–903.

12. Robitaille R et al. Altered laboratory findings associated with end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19: 373–380.

13. Flauto RP, Leon JB, Sehna AR. The provision and outcomes of diabetic care of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 125–131.

14. Frimat L, Loos-Ayav C, Panescu V et al. Early referral to a nephrologist is associated with Berger outcomes in type 2 diabetes patients with end-stage renal disease. *Diabetes Metab* 2005; 30: 67–74.

15. Schwenger V, Zeier M, Ritz E. How can be poor outcomes for diabetic dialysis patients be improved? *Semin Dial* 2004; 17: 186–187.

16. McMurray SD. The challenges of diabetes care in the dialysis unit. *Semin Dial* 2003; 16: 197–198.

17. McMurray SD, Johnson G, Davis C et al. Diabetes education and care management significantly improve patients outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 566–575.

prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc.,
MBA
www.fnhk.cz
e-mail: sulkovas@volny.cz

Doručeno do redakce: 10. 4. 2008